

Brix Laroye 1892

Brix Laroye

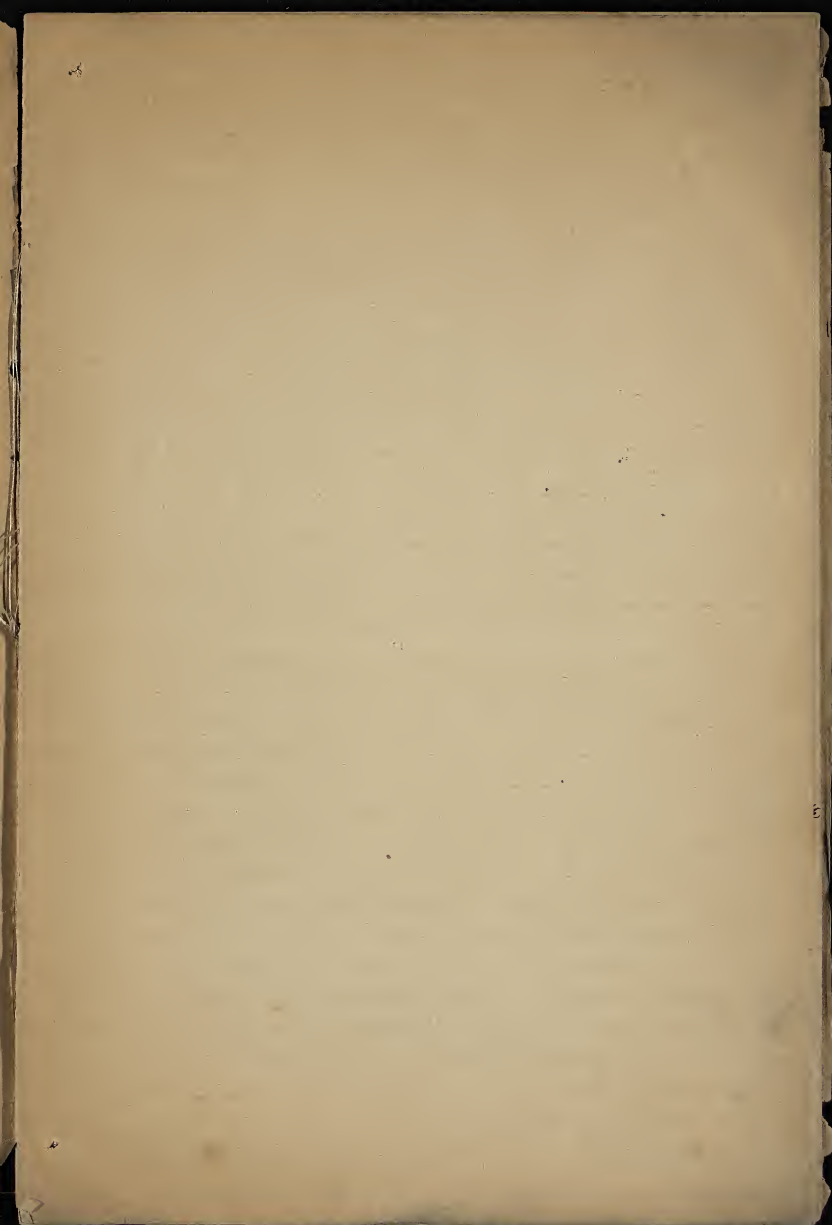


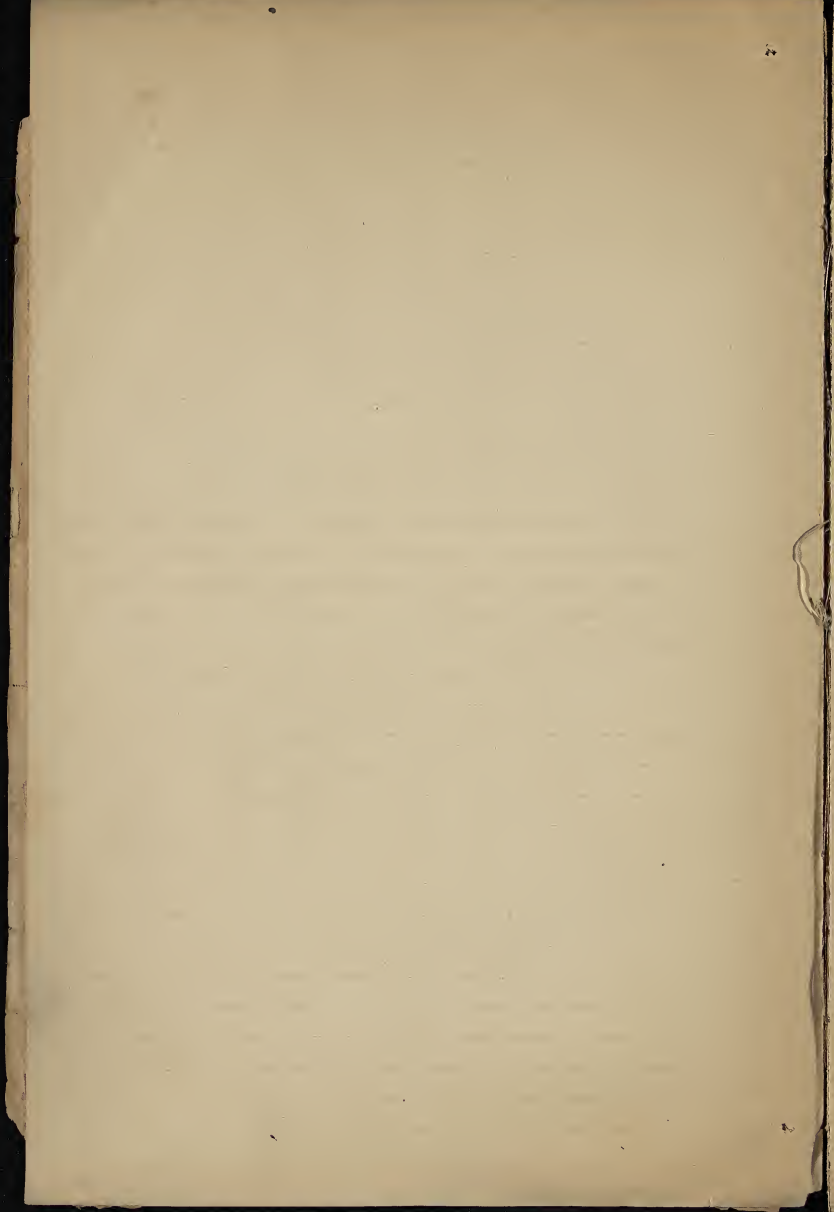
Dosage de l'Antisyguine

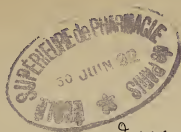
Charon (E.)

1892

unpublished

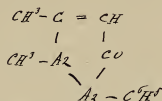






Dosage de l'antipyrine.

L'antipyrine, (phenyldiméthylpyrazolone), analgésine.



est un des produits les plus employés en thérapeutique et malgré cet emploi journalier, il n'existe encore, à l'heure actuelle, aucune théorie sur son mode d'action et sur les échanges chimiques auxquels elle peut donner lieu dans l'organisme.

Depuis Knorr, Fleckiger, Millard et Campbell Clarke, Fr. Gay et Tortuni sont les seuls, qui aient publié des résultats nouveaux, importants au point de vue chimique. M. M. Reuter et Behal ont spécialement étudié les combinaisons obtenues avec l'hydrate de chloral. On a depuis bien déterminé les combinaisons de l'antipyrine avec les phénols. Enfin, en parcourant les journaux pharmaceutiques, on trouve signalé de loin en loin quelques incompatibilités.

M. M. Millard et Campbell Clarke, Gay et Tortuni ont étudié l'action des divers réactifs sur l'antipyrine; mais dans la plupart des cas, ils se sont contentés de publier « précipité ou ne précipite pas », sans s'étendre sur les caractères des précipités. Leurs recherches, faites surtout au point de vue des incompatibilités pharmaceutiques, ne suffisent pas.

d'indications relatives au dosage de l'antipyrine, excepté un point que je vais indiquer tout à l'heure.

On connaît bien des réactions très sensibles, permettant de déceler même des traces d'analginine (perchlorure de fer - acide nitreux); mais il n'existe aucun mode de dosage pratique. Celui qu'a signalé M.^{rs} Maureau dans l'Ann. Journal (XX page 102) (Dosage de l'antipyrine par l'iode) a été reconnu défectueux par son auteur même et par M. M. Millard et Clastre.

Cependant la diméthylphénylpyrazolone étant un analgésique type, peut-elle pourrait elle servir, si son action était mieux connue. au point de vue chimique, à nous faire découvrir quelques faits nouveaux dans cet ordre d'idées.

C'est pour cette raison que j'ai recherché quels seraient les meilleurs procédés pour doser ce corps en solution. Je n'ai pas cherché du reste, à doser ce corps dans l'urine ou dans tout autre liquide provenant de l'organisme. Avant de se lancer dans ce genre de recherches, je crois qu'il est d'abord nécessaire de connaître un procédé de dosage pratique de ce corps dans l'eau ou dans tout autre dissolvant simple.

De plus il me paraît nécessaire, ce procédé d'élucider, de voir les résultats qu'il peut donner en présence de dérivés voisins de l'antipyrine, comme les divers dérivés du pyrazol, la méthylphénylpyrazolone par exemple.

L'antipyrine, en effet, subit au moins une décomposition partielle dans l'organisme; car, si l'on peut obtenir les réactions au perchlorure de fer et à l'acide nitreux, avec de l'urine de personnes en faisant usage, cette urine agit sur la lumière polarisée, quoiqu'elle ne respire ni sucre, ni albumine. et que l'antipyrine, elle-même, soit sans action sur cet agent.

J'ai donc étudié l'action des divers réactifs.

qui à priori me paraissent devoir donner des résultats pratiques.

Si l'on consulte les communications de Kuon on voit qu'il a pu faire le chloroplatinate, le picrate, le ferrocyanure et le dérivé nitrosé de l'analgésine.

Depuis, Thiebig a étudié le composé que l'antipyrine donne avec le bichlorure de mercure, qu'il décrit comme un composé amorphe et divers sels organiques qui cristallisent assez difficilement et qu'on obtient tout d'abord sous forme de liquides huileux.

Pour la clarté du sujet, je décrirai nécessairement l'action sur l'analgésine des divers réactifs que j'ai étudiés.

1^{re}. Chlorure de Platine.

Si le chloroplatinate était insoluble ou très peu soluble, soit dans l'eau acidulée avec de l'acide chlorhydrique, soit par addition d'alcool, ce mode de dosage serait très pratique, il suffirait d'appliquer le procédé indiqué par Wurtz pour doser les amines.

- Précipitation à l'état de chlorure double - Calcination et pesée du platine. - Ce procédé est inapplicable car j'ai constaté que le chloroplatinate d'antipyrine est fort soluble dans l'eau acidulée et dans l'alcool.

J'ai aussi essayé d'opérer en employant l'éther comme dissolvant. La très faible solubilité de l'antipyrine dans ce corps ne permet pas d'agir ainsi. De l'éther agité et laissé en contact avec l'antipyrine ne précipite pas par le chlorure de platine en présence d'acide chlorhydrique. Le chlorure double est même plus soluble dans l'éther que l'antipyrine elle-même.

Du reste en raison de cette solubilité extrêmement faible dans l'éther, je n'ai pu, d'une façon générale, employer ce dissolvant, dans les réactions à tenter sur l'antipyrine.

2^{re}. Ferrocyanure de potassium.

Pour le ferrocyanure de potassium il en est.

exactement de même. Dans ce cas, l'eau est le seul dissolvant possible, le ferrocyanure de potassium étant insoluble dans l'alcool. En opérant en solution acidulée (par HCl) la solubilité assez grande du sel formé me permet pas d'appliquer cette réaction à un mode de dosage.

3: Nitrite de Soude.

La réaction qualitative à l'acide nitreux est tellement sensible, que j'avais espéré tout d'abord pouvoir en tirer quelques résultats; mais j'ai été obligé d'y renoncer.

J'ai essayé successivement comme dissolvant l'eau, l'alcool, l'éther, le chloroforme. Le nitrite de soude n'étant pas soluble dans ces deux derniers corps ils ne sont pas susceptibles d'application. Me basant sur l'insolubilité complète du dérivé nitrosé de l'antipyrine dans l'éther, j'ai essayé d'opérer par épuisement. Transformation de l'antipyrine en son dérivé nitrosé, évaporation de la solution et épuisements successifs par l'éther. Ce procédé est mauvais car on ne peut séparer ainsi de la nitrosoantipyrine, tout corps insoluble dans l'éther. Il n'est donc applicable que lorsque la solution ne renferme que de l'antipyrine ou des corps connus et solubles dans l'éther.

Le dérivé nitrosé est peu soluble dans l'alcool; mais il en est de même du nitrite de soude et ce dissolvant ne donne pas de résultats. Une solution alcoolique saturée de nitrite de soude, acidulée et traitée par une solution alcoolique d'antipyrine ne précipite pas. Le dérivé nitrosé de l'antipyrine est plus soluble dans l'alcool que le nitrite de soude.

En employant l'eau, lorsque les solutions sont assez concentrées, on obtient un précipité très beau, vert bien cristallin. Mais la nitrosoantipyrine est encore relativement très soluble dans l'eau, de plus elle a une grande tendance à exister en solution sursaturée. Il faut pour faire cristalliser immédiatement ces solutions

et mettre un cristal de nitrosoantipyrine obtenu antérieurement.
J'ai essayé aussi, si on ne pourrait pas appliquer un procédé colorimétrique. Une solution d'antipyrine donne en effet une coloration rose très nette en présence d'acide nitreux; on encore se baser sur la décoloration à chaud de cette solution de nitrosoantipyrine.

Cela ne paraît pas pratique, car l'intensité de la coloration ne dépend pas seulement des quantités de réactifs en présence; mais de plus de la température ambiante et de la durée de la réaction. La coloration passe en effet au rouge à chaud, puis disparaît lorsqu'il y a très peu d'antipyrine dans la solution sur laquelle on expérimente. La réaction n'est donc pas quantitative, en raison des divers facteurs qui l'influencent.

4^e Acide azotique.

L'action de l'acide azotique sur l'antipyrine ne donne pas, elle-même, comme l'action de l'acide nitreux, de réaction quantitative.

5^e Iodure double de mercure et de potassium.

Iodure double de bismuth et de potassium.

J'ai essayé aussi si l'antipyrine serait précipitée par des solutions de ces deux sels. Ces deux réactifs, très sensibles des alcaloïdes ne donnent rien avec l'analgésine, du moins pendant la première heure et à froid.

6^e Dichromate de potasse, Acétate de cuivre.

Sous acétate de plomb, Acétate de plomb, Nitrate de plomb -

Il en est de même du bichromate de potasse et de l'acétate de cuivre.

J'ai également essayé l'acétate et le sous-acétate de plomb. On obtient ainsi aucun précipité; cette remarque est importante car on pourra par exemple, les employer à désigner l'urine dans laquelle on se proposera de donner l'antipyrine. Cependant comme la présence d'acétate de plomb dans une urine donne

naissance à une coloration rouge avec le perchlore de fer, coloration identique à celle que donne l'antipyrine, il me paraît préférable de désigner avec le nitrate de plomb, qui ne donne ni précipité avec l'analgesine, ni coloration rouge en présence de chlorure ferrique.

7^e Iode et Iodure de potassium.

Je n'ai pas étudié l'action de l'iodure de potassium iodé, car ainsi que je le dis plus haut, cette réaction, d'abord indiquée comme procédé de dosage a depuis été reconnue defectueuse.

8^e Acide phosphomolybdique - Acide phosphotungstique.

J'ai peu étudié l'action de ce dernier qui m'a paru moins sensible que le premier.

Celui-ci, au contraire, me paraissait tout d'abord susceptible d'application pratique. Il précipite même des traces d'antipyrine.

Il faut opérer à froid car à chaud en solution aqueuse ou alcoolique le précipité primitivement formé, se redissout et change de nature. On n'obtient plus qu'un louche au lieu d'un précipité très net en refroidissant.

De plus il faut employer des solutions aqueuses ou alcooliques d'acide phosphomolybdique, faites au moment du besoin; au bout de quelque temps, la solution, au lieu d'une teinte jaune vif, présente une teinte rose et l'acide est partiellement réduit.

Enfin, il est plus pratique d'opérer en solution alcoolique car on obtient ainsi un précipité moins ténu, plus facile à séparer par filtration et qui se dépose plus rapidement dans la solution sur laquelle on opère.

On peut, par exemple, verser peu à peu, à l'aide de la burette de Mohr, une solution titrée d'acide phosphomolybdique dans une solution d'antipyrine et essayer de temps en temps si la solution d'antipyrine donne la réaction avec le perchlore de fer.

On opère comme dans le dosage des phosphates.

par la liqueur d'urane et le ferrocyanure de potassium.
On arrive ainsi très bien à déterminer le moment où toute
l'antipyrine est précipitée.

On pourrait titrer tout d'abord la solution
phosphomolybdique avec une solution d'antipyrine pure.
Pour contrôler ce procédé j'ai recherché si la teneur du
précipité en acide phosphomolybdique était constante.
S'il se précipitait bien un composé défini.

C'est d'abord même dans les liquides où le
chlorure ferrique n'accuse plus la présence d'antipyrine
il reste un louche très apparent. La liqueur se filtre
très mal, même avec des filtres Berzelius ou Schultze.
On ne peut chauffer, car dans ce cas le précipité au lieu
de se rassembler se dissout ainsi que je le dis plus
haut.

Enfin la composition du précipité n'est pas
constante et dépend du titre des solutions employées.
Pour faire cette vérification j'ai précipité une quantité
égale d'antipyrine 0,25 en solution dans 5, 10,
20 et 50 cme. d'eau avec de l'acide phospho-
molybdique en solution soit dans l'eau, soit dans
l'alcool. J'ajoutais un excès d'acide phosphomolybdi-
que et m'assurais que le liquide filtré ne renfermait
plus trace d'analgesine ou d'acide de chlorure ferrique
et d'acide nitreux. Les poids des précipités obtenus
différent dans des proportions trop grandes pour
que ce procédé soit susceptible d'application.

1°. Chlorure mercurique.

J'ai ensuite étudié l'action du chlorure mercurique
en solution aqueuse et en solution alcoolique sur
l'antipyrine en présence d'acide chlorhydrique. Le corps
obtenu a déjà été décrit par Fleckinger comme un
corps amorphe.

Dans l'eau le précipité se forme mal, le
composé formé y est soluble, d'autant plus soluble
que la température est plus élevée. Il est donc inutile.

d'essayer quoiqu'il soit de cette façon.

Si l'on réunit en solution alcoolique, poids moléculaires égaux d'antipyrine et de bichlorure de mercure, la solution reste claire pendant quelques instants, bientôt elle trouble et il s'y forme une coagulation comparable à ce qui se produit lorsqu'on chauffe une solution d'albumine. Le composé peut très bien englober dans sa masse une certaine quantité d'antipyrine ou de bichlorure comme il est difficile de le laver on ne peut obtenir ainsi de résultats certains.

Si l'on sèche à l'étuve le précipité obtenu on obtient une masse opaque, blanche ayant l'apparence de la porcelaine. Toutefois en redissolvant ce corps on peut obtenir ce composé à l'état cristallin. Il n'en a pas donné la composition.

Lorsqu'on abandonne à l'évaporation spontanée la liqueur alcoolique séparée du précipité il ne tarde pas à s'y faire un dépôt cristallin. Les cristaux essorés et lavés ne renferment pas de mercure ce sont des cristaux d'antipyrine. La combinaison n'a donc pas lieu à poids moléculaires égaux. Cette réaction n'est pas applicable au dosage de l'antipyrine. Cependant le composé obtenu en lavant la masse blanche de plus haut, est un composé défini fondant toujours à 73° . Comme il est insoluble dans le chloroforme et dans la benzine j'ai essayé sans résultats de le purifier à l'aide de ces deux liquides. En le séchant à l'étuve après lavage on obtient toujours une masse opaque non cristallisée.

102. Cammin.

Le turning en solution précipite l'antipyrine; des traces de ce corps peuvent être décelées par ce procédé. J'ai donc cherché à appliquer cette réaction. Tout d'abord elle ne marche qu'à froid et en solution aqueuse. A chaud le précipité est très soluble.

Le même l'eau paraît nécessaire à sa formation car dans l'alcool ce dernier ne se forme pas. On ne peut songer à employer comme dissolvant l'éther ou le chloroforme le tannin y étant insoluble.

J'ai donc opéré à froid de la façon suivante. Je fais une solution de tannin à 1 p. 100, puis prenant une quantité connue d'antipyrine pure, 0.25 cgrs, je la dissous dans 20 cme d'eau et j'ajoute la solution tannique, peu à peu jusqu'à ce qu'une prise d'essai de la liqueur ne se colore plus en rouge par le chlorure ferrique, mais en noir très net. J'opère encore dans ce cas comme dans le dosage des phosphates. Lorsqu'on a mis environ 2 cme. de solution tannique en excès la réaction noire devient très apparente. Il est assez difficile de saisir le point de passage, le moment où la solution ne se colore plus par le FeCl_3 en rouge et où la quantité de tannin en liberté est assez faible pour donner une coloration noire à peine perceptible.

Cette opération effectuée, on a une solution tannique titrée, permettant d'opérer le dosage de l'antipyrine en solution.

En opérant ensuite sur des liqueurs, dont je connaissais le titre au préalable, j'ai pu me rendre compte des difficultés de ce procédé.

C'est d'abord le précipité obtenu se résinifie et se colore rapidement.

J'ai essayé d'opérer par pesée, mais outre que le précipité se lave difficilement, il se résinifie et se colore rapidement en se transformant à l'air, même en suspension dans l'eau, de sorte qu'on ne peut être certain des résultats obtenus.

III. Acide gallique

Je me suis alors adressé à l'acide gallique j'espérais ainsi ne pas avoir à m'occuper de la coloration noire avec les sels de fer et obtenir un composé

154
meaux défini qu'avec le tannin. Mais l'acide gallique
en solution aqueuse ou alcoolique saturée, comme je
m'en suis assuré, ne donne lieu à aucune réaction
avec l'antipyrine, du moins dans la 1^{re} heure.
L'analginine réagit avec les phénols; mais le temps est
nécessaire à la réaction et de plus les produits obtenus
cristallisent mal et difficilement.

12^e. Brome.

J'ai cherché si la fixation du brome sur
l'antipyrine permettrait de contrôler un dosage par
tout autre procédé.

Il en est bien ainsi, grâce à sa double
liaison l'antipyrine fixe la quantité théorique de brome
à froid et avant que la liqueur ne se colore. Dès
qu'on ajoute un excès de brome la coloration jaune
persiste.

Cette réaction commune du reste à un grand
nombre de composés organiques non saturés, permettra
donc de contrôler un dosage d'antipyrine, lorsqu'on aura
la certitude qu'il n'existe pas d'autres composés non
saturés fixant le brome à froid, dans les produits en lesquels
on opère. La séparation de l'antipyrine à l'état de
composé bromé n'est pas pratique. Il y a d'abord, en effet,
comme l'a reconnu Knorr, dès qu'on chauffe pour
se débarrasser du dissolvant, la dibromantipyrine se
dédouble en HBr et monobromantipyrine, composé
cristallisant difficilement.

13^e. Permanganate de potasse.

J'ai essayé de doser l'analginine à l'aide
de la réduction de la solution permanganique à
chaud, ce procédé est inapplicable.

14^e. Perchlorure de fer.

J'ai également essayé le perchlorure de fer.
Dans l'eau on n'obtient de précipité qu'avec des
solutions assez concentrées. Dans ce cas, on ne peut
donc opérer par pesée; mais peut-être, pourrait-on

appliquer la méthode colorimétrique, dont on se sert, par exemple, pour doser le fer à l'état de sulfocyanure. J'ai constaté, en effet, que la coloration de la liqueur était proportionnelle à la quantité d'antipyrine en présence, lorsqu'on ajoutait un excès de Fe^{+3} et que l'on opérait en solution suffisamment étendue. De plus, la température ne modifie nullement la teinte de la solution.

Il y aurait là un procédé pratique de dosage de très faibles quantités d'antipyrine; je me réserve de contrôler ultérieurement cette assertion.

En opérant en solution alcoolique, on prend du chlorure ferrique anhydre cristallisé que l'on dissout dans l'alcool à 95% (l'alcool absolu serait préférable) et en traitant par ce réactif, une solution alcoolique d'antipyrine, on obtient un précipité rouge orange, défini. Que l'on opère en présence d'un excès de sel ferrique ou d'un excès d'analginine il a la même composition, il est cristallisé, se décompose à 115° et répond à la formule:

$$6\text{C}_9\text{H}_9\text{N}_3\text{O} + \text{Fe}^{+3}\text{Cl}_3$$

ainsi que je l'ai reconnu en y dosant le fer. Comme il est peu soluble dans l'alcool, plus soluble à chaud qu'à froid, il convient d'opérer à la température ordinaire.

A 20% l'alcool absolu ainsi que je l'ai déterminé en en dissolvant que 0,912 par litre.

On peut, connaissant ce chiffre et la quantité de liquide employé, déterminer la quantité d'antipyrine qui a échappé à la précipitation.

D'un autre côté comme le précipité renferme 27,88 p. 100 de fer, on peut, par pesée, déterminer la quantité d'antipyrine précipitée. On peut encore connaissant la composition de ce précipité y doser le fer et calculer ainsi la quantité d'antipyrine combinée.

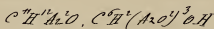
En ajoutant à la quantité déterminée plus haut on a la quantité totale.

J'ai essayé aussi d'opérer en solution chloroformique; mais dans ce cas, comme en solution aqueuse le composé de fer et d'antipyrine est plus soluble.

C'est en somme dans l'alcool absolu froid qu'il convient d'opérer pour obtenir de bons résultats.

15^e Acide picrique.

L'acide picrique est aussi un excellent réactif au point de vue du dosage de l'antipyrine. En solution aqueuse comme en solution alcoolique il donne naissance à un précipité cristallisé défini fondant à 188° de composition:



ainsi que l'a établi Knorr.

En opérant à poids moléculaires égaux en présence d'un excès d'acide picrique ou d'antipyrine, j'ai toujours obtenu le même composé, ainsi que je l'ai constaté en en prenant le point de fusion 188°, et en le décomposant par la potasse au bain marie (à froid la décomposition n'est pas complète) et en pesant ensuite la quantité de picrate de potasse précipitée après refroidissement.

Pour contrôler la sensibilité de ce procédé j'ai déterminé la solubilité du picrate d'antipyrine. A 20° l'eau en dissout 11,028 par litre. La solubilité augmente rapidement avec la température.

Dans l'alcool le picrate présente une solubilité voisine du triple de la solubilité dans l'eau, solubilité beaucoup plus considérable elle aussi à température élevée. La constance de composition du précipité cette solubilité très faible permettent donc d'appliquer ce procédé.

On lavera soigneusement le précipité obtenu et son poids permettra de déterminer la quantité d'antipyrine précipitée sachant que 100 gr de sel correspondent à 45,908 d'antipyrine. D'un autre côté le volume de solution employée permettra de déterminer la quantité d'antipyrine ayant échappé à la précipitation. Le total donnera la quantité cherchée.

Le mode de dosage est exact et pratique. L.

Conclusions.

Je cite peu de résultats numériques ne donnant que ceux qui sont absolument nécessaires. L'étude de ces divers réactifs dans les dissolvants cités m'a cependant obligé à un grand nombre de déterminations. Mais, pressé par le temps, je n'ai pu faire un nombre de contre-épreuves suffisantes et je me réserve de publier ultérieurement quelques résultats complémentaires.

Ainsi qu'il résulte des développements ci-dessus, ce sont :

Le perchlore de fer en solution alcoolique.

L'acide picrique en solution aqueuse.

qui permettent de doser, très exactement l'antipyrine.

On pourra contrôler ces deux procédés l'un par l'autre et par le brome, lorsque la nature de la solution n'obligera pas à un choix judicieux dans le procédé à employer.

De plus, la réaction au perchlore de fer en solution aqueuse me paraît susceptible d'application colorimétrique en raison de la stabilité du composé formé.

Enfin il restait ainsi que je le dis au début, à étendre ces résultats à l'étude de composés voisins de l'antipyrine. Ceux-ci étant assez difficiles à se procurer et relativement coûteux, je n'ai pu m'étendre dans ce sens comme je l'aurais désiré.

Ernest Charon

